

**Retinoid-haltige Zubereitungen****Beschreibung**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Retinoid-haltige Zubereitungen, deren Herstellung und Verwendung in der Kosmetik und Pharmazie.

10 Retinoide zählen mit zu den aktivsten Wirkstoffen, die in der Kosmetik und in der Dermatologie eingesetzt werden. Sie wirken u.a. regulierend auf das normale Zellwachstum und beeinflussen die Differenzierung von Epithelzellen. So werden Retinsäuren zur Behandlung von Akne und Retinol in Antifaltencremes eingesetzt.

15

Die Verwendung der Retinoide ist jedoch stark eingeschränkt, was unter anderem auf die hohe Instabilität der Verbindungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund müssen bei der Herstellung Retinoid-haltiger Zubereitungen strenge Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Beispielsweise muss die Herstellung vollständig unter Schutzgas erfolgen und das fertige Produkt Licht- und Sauerstoffundurchlässig verpackt werden.

Diese Anforderungen setzen eine anspruchsvolle technologische  
25 Ausstattung des Herstellers voraus und sind so mit hohen Herstellkosten verbunden.

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Stabilisierung von Retinoiden beschrieben worden. So offenbart EP-A-1 055 720 die Stabilisierung von sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch Verwendung von Thioverbindungen oder Glycoproteinen unter Ausschluß von Sauerstoff.

Gemäß WO 93/00085 und EP-A-0 440 398 werden sowohl wasser- als  
35 auch fettlösliche Antioxidantien zusammen mit Chelat-bildenden Mitteln zur Stabilisierung von Retinoiden eingesetzt.

Die beschriebenen Verfahren führen jedoch nicht immer zu einer ausreichenden Stabilisierung im Sinne der Erfindung. Vielmehr  
40 zeigen sowohl wasserlösliche Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure, als auch fettlösliche Antioxidantien, insbesondere Tocopherol, im Zusammenhang mit Retinoiden in bestimmten Konzentrationsbereichen destabilisierende Wirkung.

45 Zudem kann es unter Umständen bei der Verwendung bestimmter Antioxidantienkombinationen zusammen mit Retinoiden zu unerwünschten Nebeneffekten, z.B. gelbliche Verfärbungen der Zubereitungen kom-

men, die die Verwendung dieser Systeme in der Kosmetik oder im Nahrungsmittelbereich unbrauchbar werden lassen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Retinoid-haltige Zubereitungen bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile bezüglich Stabilität und Verfärbung nicht aufweisen und die einfach herzustellen sind.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Zubereitungen, enthaltend

10

- a. mindestens ein Retinoid,
- b. mindestens ein wasserlösliches Antioxidans,
- 15 c. mindestens ein öllösliches Antioxidans und
- d. 0,01 bis 10 Gew.-% mindestens eines UV-Filters,

dadurch gekennzeichnet, dass in den Zubereitungen pro Gewichtsteil Retinoid mindestens 1 Gewichtsteil eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 0,1 bis 100 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien vorliegen, wobei der Gehalt an einem oder mehreren wasserlöslichen Antioxidantien im Bereich von 0,05 bis 0,8 Gew.-% liegt, bezogen auf die Gesamtmenge 25 der Zubereitungen.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um kosmetische und dermatologische bzw. pharmazeutische Zubereitungen. Bevorzugt sind kosmetische Zubereitungen, insbesondere Hautpflege-  
30 gezeubereitungen.

Eine vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält pro Gewichtsteil Retinoid 1 bis 100 Gewichtsteile, bevorzugt 1 bis 20 Gewichtsteile, besonders bevorzugt 1 bis 6 Gewichtsteile, ganz besonders bevorzugt 3 bis 5 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 1 bis 20 Gewichtsteile, bevorzugt 1 bis 15 Gewichtsteile, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gewichtsteile, ganz besonders bevorzugt 3 bis 5 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.

40

Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd (Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester wie Retinylacetat und Retinylpalmitat gemeint. Der Begriff Retinsäure umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt die

all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet man für die erfindungsgemäßen Zubereitungen all-trans-Retinol.

Als wasserlösliche Antioxidantien sind u.a. Ascorbinsäure, Natriumsulfat, Natriummetabisulfat, Natriumbisulfat, Natriumthiosulfat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Isoascorbinsäure, Thioglycerin, Thiosorbit, Thioharnstoff, Thioglykolsäure, Cysteinhydrochlorid, 1,4-Diazobicyclo-(2,2,2)-oktan oder Mischungen davon gemeint.

10

Bevorzugte wasserlösliche Antioxidantien sind Ascorbinsäure (L-Ascorbinsäure) und Isoascorbinsäure (D-Ascorbinsäure), besonders bevorzugt L-Ascorbinsäure.

15 Bei der besonders bevorzugt verwendeten L-Ascorbinsäure kann es sich um die freie Säure aber auch um deren Salze handeln. Beispiele für Salze der L-Ascorbinsäure sind Alkali- oder Erdalkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure wie Natrium-L-ascorbat, Kalium-L-ascorbat oder Calcium-L-ascorbat, aber auch Salze der L-Ascorbin-  
20 säure mit einer organischen Aminverbindung wie Cholinascorbat oder L-Carnitinascorbat. Ganz besonders bevorzugt verwendet man die freie L-Ascorbinsäure oder Natrium-L-ascorbat. Entsprechendes gilt für die Verwendung von D-Ascorbinsäure.

25 Als öllösliche Antioxidantien sind u.a. butyliertes Hydroxytoluol (BHT), Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol,  $\alpha$ -Tocopherol, Phenyl- $\alpha$ -naphthylamin oder Mischungen davon gemeint.

30 Bevorzugtes öllösliches Antioxidans ist  $\alpha$ -Tocopherol, wobei es sich dabei sowohl um (R,R,R)- als auch um (all-rac)- $\alpha$ -Tocopherol handeln kann.

Unter UV-Filter sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung UV-A-, UV-B- und/oder Breitbandfilter gemeint.

35

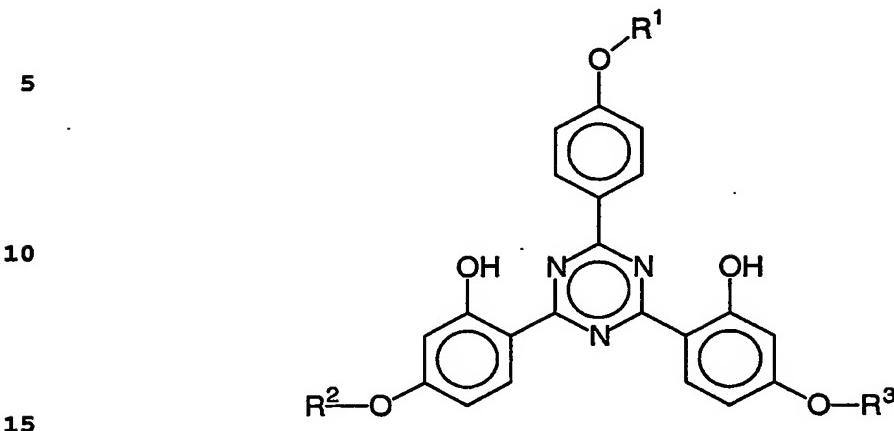
Vorteilhafte Breitbandfilter, UV-A- oder UV-B-Filtersubstanzen sind beispielsweise Vertreter der folgenden Verbindungsklassen:

40

45

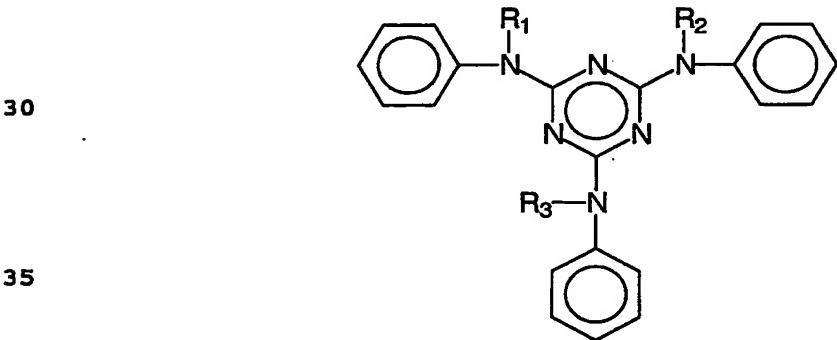
4

Bis-Resorcinyltriazinderivate mit der folgenden Struktur:



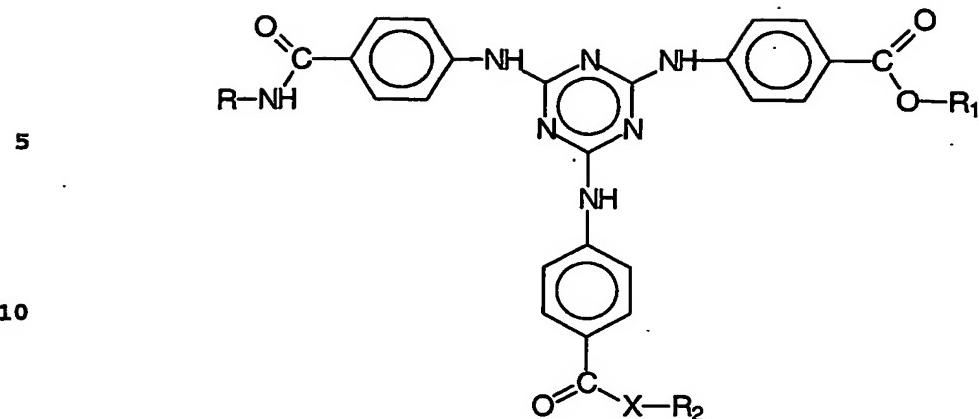
wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bzw. ein einzelnes Wasserstoffatom darstellen. Insbesondere bevorzugt sind das 2,4-Bis-{[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl}-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (INCI: Aniso Triazin), welches unter der Handelsbezeichnung Tinosorb® S bei der CIBA-Chemikalien GmbH erhältlich ist.

25 Auch andere UV-Filtersubstanzen, welche das Strukturmotiv



aufweisen, sind vorteilhafte UV-Filtersubstanzen im Sinne der 40 vorliegenden Erfindung, beispielsweise die in der Europäischen Offenlegungsschrift EP 570 838 A1 beschriebenen s-Triazinderivate, deren chemische Struktur durch die generische Formel

45



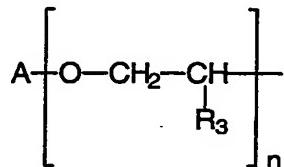
15 wiedergegeben wird, wobei

20 R einen verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkylgruppen, darstellt,

X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe darstellt,

25 R<sub>1</sub> einen verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkylgruppen, oder ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, eine Ammoniumgruppe oder eine Gruppe der Formel

30



bedeutet, in welcher

35 A einen verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder Arylrest darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkylgruppen,

40 R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt,

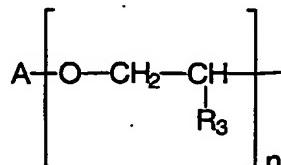
45 R<sub>2</sub> einen verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkylgruppen, darstellt, wenn X die NH-Gruppe darstellt, und einen verzweigten oder unverzweigten

6

$C_1-C_{18}$ -Alkylrest, einen  $C_5-C_{12}$ -Cycloalkylrest, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $C_1-C_4$ -Alkylgruppen, oder ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, eine Ammoniumgruppe oder eine Gruppe der Formel

5

10



bedeutet, in welcher

15 A einen verzweigten oder unverzweigten  $C_1-C_{18}$ -Alkylrest, einen  $C_5-C_{12}$ -Cycloalkyl- oder Arylrest darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $C_1-C_4$ -Alkylgruppen,

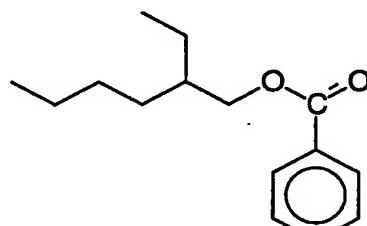
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

20 n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt,

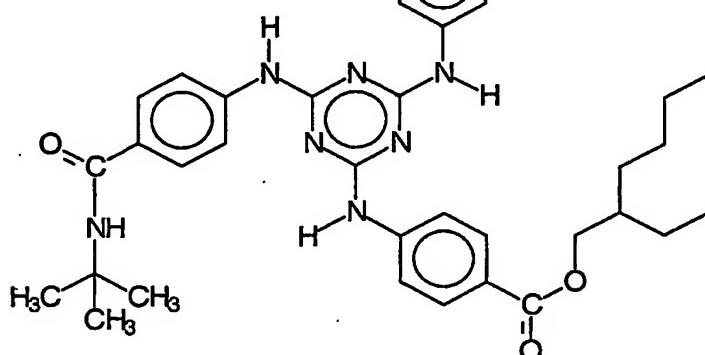
wenn X ein Sauerstoffatom darstellt.

25 Besonders bevorzugte UV-Filtersubstanz im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ferner ein unsymmetrisch substituiertes s-Triazin, dessen chemische Struktur durch die Formel

30



35



40

45

wiedergegeben wird, welches im Folgenden auch als Dioctylbutylamidotriazon (INCI: Diethylhexylbutamidotriazole) bezeichnet wird und unter der Handelsbezeichnung UVASORB® HEB bei Sigma 3V erhältlich ist.

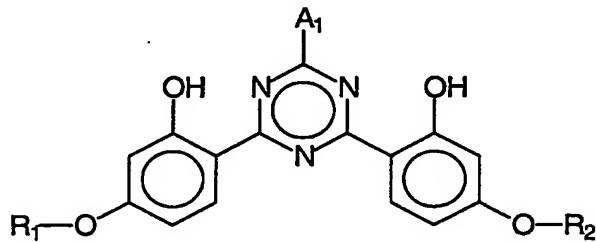
5

Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist auch ein symmetrisch substituiertes s-Triazin, das 4,4',4''-(1,3,5-Triazin-2,4,6-triyltriazino)-tris-benzoësäure-tris(2-ethylhexylester), synonym: 2,4,6-Tris-[anilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)]-1,3,5-triazin (INCI: Ethylhexyl Triazone), welches von der BASF Aktiengesellschaft unter der Warenbezeichnung UVINUL® T 150 vertrieben wird.

Auch in der Europäischen Offenlegungsschrift 775 698 werden bevorzugt einzusetzende Bis-Resorcinyltriazinderivate beschrieben, deren chemische Struktur durch die generische Formel

20

25

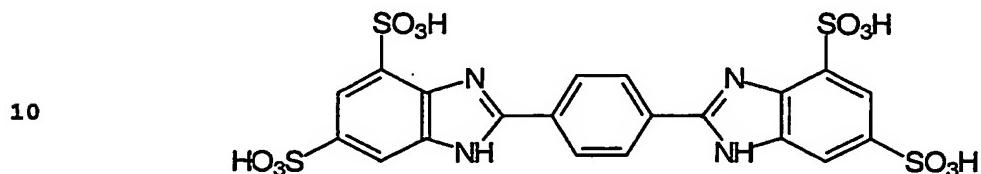


wiedergegeben wird, wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> u.a. C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl und A<sub>1</sub> einen aromatischen Rest repräsentieren.

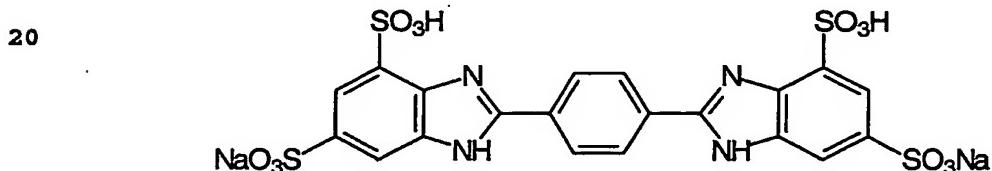
30 Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner das 2,4-Bis-{[4-(3-sulfonato)-2-hydroxy-propyloxy]-2-hydroxy}-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin Natriumsalz, das  
 35 2,4-Bis-{[4-(3-(2-Propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, das 2,4-Bis-{[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-(2-methoxyethyl-carboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin, das 2,4-Bis-{[4-(3-(2-propyloxy)-2-hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-[4-(2-ethyl-carboxyl)-phenylamino]-1,3,5-triazin, das 2,4-Bis-{[4-(2-ethyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(1-methyl-pyrrol-2-yl)-1,3,5-triazin, das  
 40 2,4-Bis-{[4-tris(trimethylsiloxy-silylpropyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, das 2,4-Bis-{[4-(2"-methylpropenyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin und das 2,4-Bis-{[4-(1',1',1',3',5',5'-Heptamethyl-siloxy-2"-methyl-propyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphe-  
 45 nyl)-1,3,5-triazin.

Vorteilhafte sulfonierte, wasserlösliche UV-Filter im Sinne der vorliegenden Erfindung sind:

Phenylen-1,4-bis-(2-benzimidazyl)-3,3'-5,5'-tetrasulfönsäure,  
5 welche sich durch folgende Struktur auszeichnet:



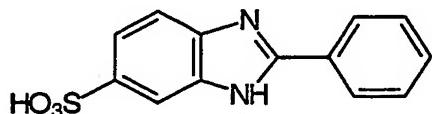
Sowie ihre Salze, besonders die entsprechenden Natrium-, Kalium-  
15 oder Triethanolammonium-Salze, insbesondere das Phenyl-  
len-1,4-bis-(2-benzimidazyl)-3,3'-5,5'-tetrasulfönsäure-bis-na-  
triumsalz



25 mit der INCI-Bezeichnung Bisimidazylate (CAS-Nr.: 180898-37-7),  
welches beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Neo Heliopan®  
AP bei Haarmann & Reimer erhältlich ist.

30 Ein weiterer im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafter  
sulfonierter UV-Filter sind die Salze der 2-Phenylbenzimidaza-  
zol-5-sulfönsäure, wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethano-  
lammonium-Salz, sowie die Sulfönsäure selbst

35



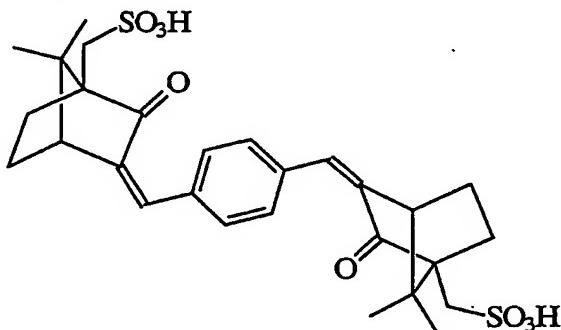
40 mit der INCI Bezeichnung Phenylbenzimidazole Sulfönsäure (CAS.-  
Nr. 27503-81-7), welches beispielsweise unter der Handelsbezeich-  
nung Eusolex® 232 bei Merck oder unter Neo Heliopan® Hydro bei  
Haarmann & Reimer erhältlich ist.

45

Eine weiterer vorteilhafter sulfonierter UV-Filter ist die  
 3,3'-(1,4-Phenylendimethylene) bis (7,7-dimethyl-2-oxo-bi-  
 cyclo-[2.2.1] hept-1-ylmethane Sulfonsäure, wie ihr Natrium-, Ka-  
 lium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure  
 5 selbst:

10

15



mit der INCI-Bezeichnung Terephthalidene Dicampher Sulfonsäure  
 20 (CAS.-Nr.: 90457-82-2), welche beispielsweise unter dem Handels-  
 namen Mexoryl® SX von der Fa. Chimex erhältlich ist.

Weitere vorteilhafte wasserlösliche UV-B- und/oder Breitband-Fil-  
 tersubstanzen sind z. B.:

25 Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-  
 3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyl-  
 idenmethyl)sulfonsäure und deren Salze.

30 Die UV-B- und/oder Breitband-Filter können öllöslich oder wasser-  
 löslich sein. Vorteilhafte öllösliche UV-B- und/oder Breitband-  
 Filtersubstanzen sind z.B.:

35 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;

40 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-ben-  
 zoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamyle-  
 ster, 4-Bis(polyethoxy)amino-benzoësäurepolyethoxyethylester (un-  
 ter der Handelsbezeichnung Uvinul® P25 von der Fa. BASF erhält-  
 lich);

45 Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzo-  
 phenon (unter der Handelsbezeichnung Uvinul® M40 von der Fa. BASF  
 erhältlich) 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihy-  
 droxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sul-  
 fonsäure (unter der Handelsbezeichnung Uvinul® MS40 von der

10

Fa. BASF erhältlich), 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon (unter der Handelsbezeichnung Uvinul® D 50 von der Fa. BASF erhältlich);

sowie an Polymere gebundene UV-Filter.

5

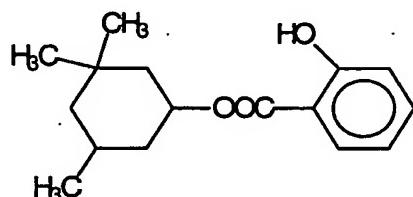
Besonders vorteilhafte bei Raumtemperatur flüssige UV-Filtersubstanzen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Homomenthylsalicylat, 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat, 2-Ethylhexyl-2-hydroxybenzoat und Ester der Zimtsäure, vorzugsweise

10 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester und 4-Methoxyzimtsäureisopentylester.

Homomenthylsalicylat (INCI: Homosalate) zeichnet sich durch die folgende Struktur aus:

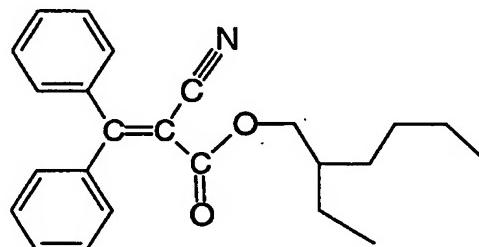
15

20  
20



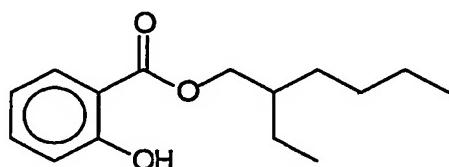
25 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat (INCI: Octocrylene) ist von BASF unter der Bezeichnung Uvinul® N 539T erhältlich und zeichnet sich durch folgende Struktur aus:

30  
30  
35



40 2-Ethylhexyl-2-hydroxybenzoat (2-Ethylhexylsalicylat, Octylsalicylat, INCI: Ethylhexyl Salicylate) ist beispielsweise bei Haarmann & Reimer unter der Handelsbezeichnung Neo Heliopan® OS erhältlich und zeichnet sich durch die folgende Struktur aus:

45

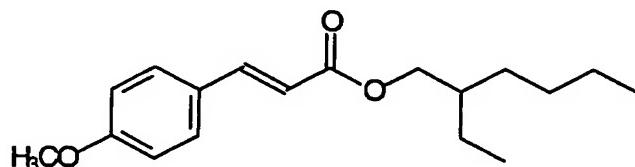


## 11

4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester (2-Ethylhexyl-4-methoxycinnamat, INCI: Ethylhexyl Methoxycinnamate) ist beispielsweise bei Fa. BASF unter der Handelsbezeichnung Uvinul® MC 80 erhältlich und zeichnet sich durch die folgende Struktur aus:

5

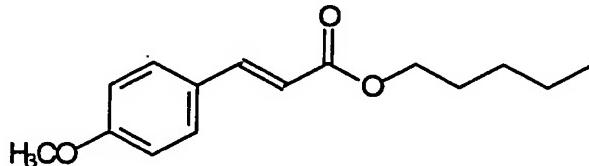
10



15

4-Methoxyzimtsäureisopentylester (Isopentyl-4-methoxycinnamat, INCI: Isoamyl p-Methoxycinnamate) ist beispielsweise bei Haarmann & Reimer unter der Handelsbezeichnung Neo Heliopan® E 1000 erhältlich und zeichnet sich durch die folgende Struktur aus:

20



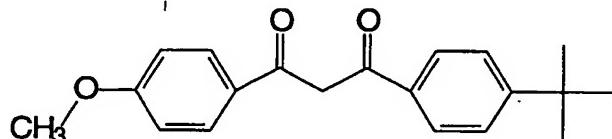
25

Eine weitere vorteilhafte, bei Raumtemperatur flüssige UV-Filter Substanz im Sinne der vorliegenden Erfindung (3-(4-(2,2-bis-Ethoxycarbonylvinyl)-phenoxy)propenyl)-methylsiloxan/Dimethylsiloxan Copolymer, welches beispielsweise bei Hoffmann-La Roche unter der Handelsbezeichnung Parsol® SLX erhältlich ist.

30

Vorteilhafte Dibenzoylmethanderivate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind, insbesondere das 4-(tert.-Butyl)-4'-methoxydibenzoylmethan (CAS-Nr. 70356-09-1), welches von BASF unter der Marke Uvinul® BMBM und von Merck unter der Handelsbezeichnung Eusolex® 9020 verkauft wird zeichnet sich durch folgende Struktur aus:

40



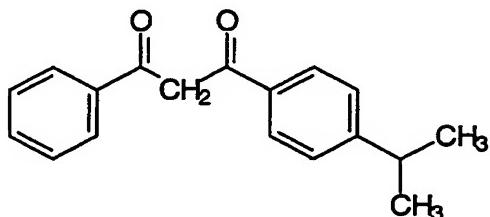
45

## 12

Ein weiters vorteilhaftes Dibenzoylmethanderivat ist das 4-Iso-propyl-Dibenzoylmethan (CAS-Nr. 63250-25-9), welches von Merck unter dem Namen Eusolex® 8020 verkauft wird. Das Eusolex 8020 zeichnet sich durch folgende Sturktur aus:

5

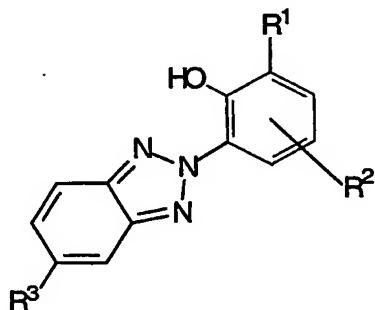
10



15 Benzotriazole zeichnen sich durch die folgende Strukturformel aus:

20

25



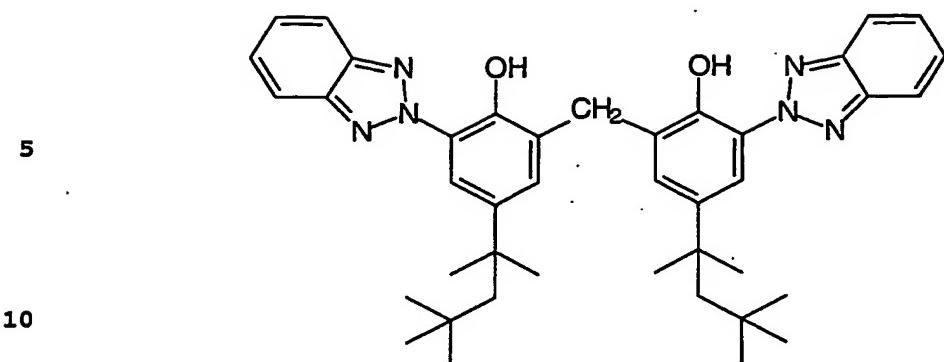
worin

30 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, substituierte (z.B. mit einem Phenylrest substituierte) oder unsubstituierte Alkylreste mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen und/oder Polymerreste, welche selbst nicht UV-Strahlen absorbieren (wie z. B. Silikonreste, Acrylatreste und 35 dergleichen mehr), darstellen können und R<sub>3</sub> aus der Gruppe H oder Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen gewählt wird.

Ein vorteilhaftes Benzotriazol im Sinne der vorliegenden Erfindung ist das 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-40 (1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol), ein Breitbandfilter, welcher durch die chemische Strukturformel

45

13



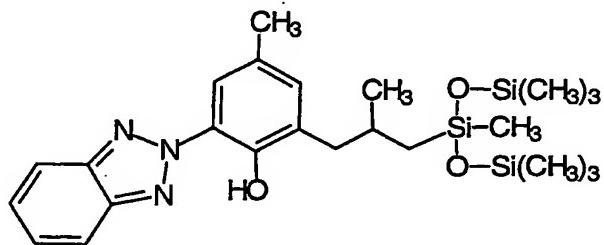
gekennzeichnet ist und unter der Handelsbezeichnung Tinosorb® M bei der CIBA-Chemikalien GmbH erhältlich ist.

15

Vorteilhaftes Benzotriazol im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ferner das 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-[2-methyl-3-[1,3,3,3-tetramethyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]disiloxanyl]-propyl]-phenol (CAS-Nr.: 155633-54-8) mit der INCI-Bezeichnung Drometrizole Trisiloxane, welches von Fa. Chimex unter der Marke Mexoryl® XL verkauft wird und durch die folgende chemische Strukturformel

25

30



gekennzeichnet ist.

35

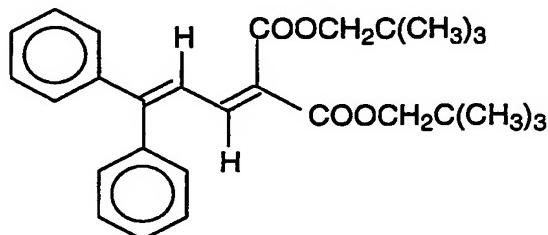
Weitere vorteilhafte Benzotriazole im Sinne der vorliegenden Erfindung sind [2,4'-Dihydroxy-3-(2H-benzotriazol-2-yl)-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2'-n-octoxy-5'-benzoyl]diphenylmethan, 2,2'-Methylen-bis-[6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(methyl)phenol], 40 2,2'-Methylen-bis-[6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol], 2-(2'-Hydroxy-5'-octylphenyl)-benzotriazol, 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-t-amylphenyl)benzotriazol und 2-(2'-Hydroxy-5'-methylphenyl)benzotriazol.

45

14

Ein weiterer im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafter UV-Filter ist die in EP-A-0 916 335 beschriebene Diphenylbutadienverbindung der folgenden Formel.

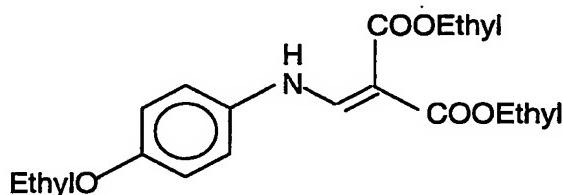
5



10

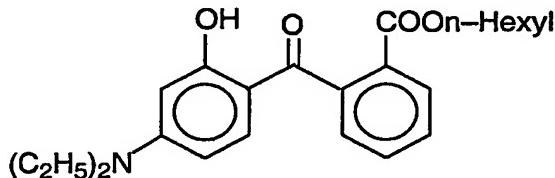
Ein weiterer im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafter UV-A-Filter ist der in EP-A-0 895 776 beschriebene 2-(4-Ethoxy-15 anilinomethylen)-propanedicarbonsäure-diethylester der folgenden Formel.

20



25 Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls ein aminosubstituiertes Hydroxybenzophenon der folgenden Formel:

30



35

welche von der BASF Aktiengesellschaft als UV-A Filter unter der Warenbezeichnung UVINUL® A Plus vertrieben wird.

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen 40 enthalten ferner vorteilhaft, wenngleich nicht zwingend, anorganische Pigmente auf Basis von Metalloxiden und/oder anderen in Wasser schwerlöslichen oder unlöslichen Metallverbindungen, insbesondere der Oxide des Titans ( $TiO_2$ ), Zinks ( $ZnO$ ), Eisens (z.B.  $Fe_2O_3$ ), Zirkoniums ( $ZrO_2$ ), Siliciums ( $SiO_2$ ), Mangans (z.B.  $MnO$ ), 45 Aluminiums ( $Al_2O_3$ ), Cers (z.B.  $Ce_2O_3$ ), Mischoxiden der entsprechenden Metalle sowie Abmischungen aus solchen Oxiden. Diese Pig-

## 15

mente sind röntgenamorph oder nicht-röntgenamorph. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von TiO<sub>2</sub>.

Röntgenamorphe Oxidpigmente sind Metalloxide oder Halbmetalloxide, welche bei Röntgenbeugungsexperimenten keine oder keine erkennliche Kristallstruktur erkennen lassen. Oftmals sind solche Pigmente durch Flammenreaktion erhältlich, beispielsweise dadurch, daß ein Metall- oder Halbmetallhalogenid mit Wasserstoff und Luft (oder reinem Sauerstoff) in einer Flamme umgesetzt wird.

10

In kosmetischen, dermatologischen oder pharmazeutischen Formulierungen werden röntgenamorphe Oxidpigmente als Verdickungs- und Thixotropierungsmittel, Fließhilfsmittel, zur Emulsions- und Dispersionsstabilisierung und als Trägersubstanz (beispielsweise zur Volumenerhöhung von feinteiligen Pulvern oder Pudern) eingesetzt.

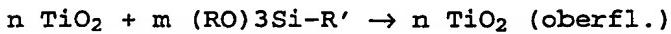
Bekannte und in der kosmetischen oder dermatologischen Galenik oftmals verwendete röntgenamorphe Oxidpigmente sind die Siliciumoxide des Typs Aerosil® (CAS-Nr. 7631-86-9. Aerosile®, erhältlich von der Gesellschaft DEGUSSA, zeichnen sich durch geringe Partikelgröße (z.B. zwischen 5 und 40 nm) aus, wobei die Partikel als kugelförmige Teilchen sehr einheitlicher Abmessung anzusehen sind. Makroskopisch sind Aerosile® als lockere, weiße Pulver erkennbar. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind röntgenamorphe Siliciumdioxidpigmente besonders vorteilhaft, und unter diesen gerade solche des Aerosil®-Typs bevorzugt.

Vorteilhafte Aerosil®-Typen sind beispielsweise Aerosil® OX50, Aerosil® 130, Aerosil® 150, Aerosil® 200, Aerosil® 300, Aerosil® 380, Aerosil® MOX 80, Aerosil® MOX 170, Aerosil® COK 84, Aerosil® R 202, Aerosil® R 805, Aerosil® R 812, Aerosil® R 972, Aerosil® R 974, Aerosil® R976.

Die nicht-röntgenamorphen anorganischen Pigmente liegen erfunden gemäß vorteilhaft in hydrophober Form vor, d.h., daß sie oberflächlich wasserabweisend behandelt sind. Diese Oberflächenbehandlung kann darin bestehen, daß die Pigmente nach an sich bekannten Verfahren mit einer dünnen hydrophoben Schicht versehen werden.

40

Eines solcher Verfahren besteht beispielsweise darin, daß die hydrophobe Oberflächenschicht nach einer Reaktion gemäß



45

## 16

erzeugt wird. n und m sind dabei nach Belieben einzusetzende stöchiometrische Parameter, R und R' die gewünschten organischen Reste. Beispielsweise in Analogie zu DE-OS 33 14 742 dargestellte hydrophobisierte Pigmente sind von Vorteil.

5

Organische Oberflächenbeschichtungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können bestehen aus pflanzlichem oder tierischem Aluminiumstearat, pflanzlicher oder tierischer Stearinsäure, Laurinsäure, Dimethylpolysiloxan (auch: Dimethicone), Methylpolysiloxan 10 (Methicone), Simethicone (einem Gemisch aus Dimethylpolysiloxan mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 350 Dimethylsiloxan-Einheiten und Silicagel), Octyltrimethoxysilan oder Alginsäure. Diese organischen Oberflächenbeschichtungen können allein, in Kombination und/oder in Kombination mit anorganischen 15 Beschichtungsmaterialien vorkommen.

Erfindungsgemäß geeignete Zinkoxidpartikel und Vordispersionen von Zinkoxidpartikeln sind unter folgenden Handelsbezeichnungen bei den aufgeführten Firmen erhältlich:

20

Handelsname	Coating	Hersteller
Z-Cote® HP1	2% Dimethicone	BASF
Z-Cote®	-	BASF
25 ZnO NDM	5% Dimethicone	H&R
MZ-505 S	5% Methicone	Tayca Corp.

Geeignete Titandioxidpartikel und Vordispersionen von Titandioxidpartikeln sind unter folgenden Handelsbezeichnungen bei den 30 aufgeführten Firmen erhältlich:

Handelsname	Coating	Hersteller
MT-100TV	Aluminiumhydroxid/ Stearinsäure	Tayca Corporation
35 MT-100Z	Aluminiumhydroxid/ Stearinsäure	Tayca Corporation
Eusolex® T-2000	Alumina/Simethicone	Merck KgaA
Titandioxid T805 (Uvinul® TiO <sub>2</sub> )	Octyltrimethoxysilan	Degussa, BASF

40

Vorteilhafte TiO<sub>2</sub>-Pigmente sind beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Uvinul® TiO<sub>2</sub>, vorteilhafte TiO<sub>2</sub>/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Mischoxide unter der Handelsbezeichnung Uvinul® TiO<sub>2</sub> A von der Firma BASF erhältlich.

45

Die verwendete Gesamtmenge an mindestens einem UV-Filter in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen wird vorteilhaft aus dem Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 7 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen gewählt.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen vorliegenden UV-Filter können dabei sowohl zur Stabilisierung von Retinol (Produkt-  
10 schutz) als auch zum Schutz der menschlichen Haut vor UV-Strahlung (Hautschutz) verwendet werden.

Für die Verwendung als Produktschutz verringert sich die notwendige Menge an einzusetzenden UV-Filtern deutlich und liegt für  
15 diese Fälle vorteilhafterweise im Bereich von 0,01 bis 0,5 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die für die Verwendung in den erfindungsgemäßen Zubereitungen be-  
20 vorzugt zu nennenden UV-Filter sind die folgenden Uvinul® Marken der BASF: Uvinul® A Plus, Uvinul® D 50, Uvinul® M 40, Uvinul® MS 40 und Uvinul® P 25, Uvinul® MC 80, Uvinul® N 539, Uvinul® T150 sowie die anorganischen Pigmente TiO<sub>2</sub> und ZnO.

25 Insbesondere zur Verwendung als Produktschutz seien die folgenden UV-Filter genannt: Uvinul® A Plus, Uvinul® D 50, Uvinul® M 40, Uvinul® MS 40 und Uvinul® P 25.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten in der Regel 0,015 bis 0,2 Gew.-%, bevorzugt 0,02 bis 0,15 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,03 bis 0,15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,04 bis 0,12 Gew.-% eines oder mehrerer Retinoide, insbesondere all-trans-Retinol, 0,05 bis 0,8 Gew.-%, bevorzugt 0,08 bis 0,7 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,12 bis 0,6 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,16 bis 0,5 Gew.-% eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien, insbesondere L-Ascorbinsäure und 0,0005 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1,8 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 1,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,15 bis 1,2 Gew.-% eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien, insbesondere α-Tocopherol.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass bei deren Herstellung, Abfüllung und Lagerung auf die Verwendung von Schutzgas verzichtet werden kann bei gleichzeiti-  
45 ger Gewährleistung einer ausreichenden Stabilität.

Unter ausreichender Stabilität im Sinne der Erfindung wird verstanden, dass das Retinoid in der Zubereitung nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C zu mindestens 90% wiedergefunden wird. Ferner kommt es bei der Lagerung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zu 5 keinen unerwünschten Farbveränderungen.

Von Vorteil ist es, wenn man die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen aufbewahrt.

10 Bei den Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen kann es sich um alle für diesen Zweck geeigneten handelsüblichen Verpackungen handeln wie z.B. Glasbehälter oder Aluminiumverpackungen.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen liegt 15 darin, dass die Lagerung dieser Produkte nicht mehr unter Lichtausschluß erfolgen muß.

Im Vergleich zu den bisher bekannten, Retinoid-haltigen kosmetischen Zubereitungen ist es bei der Anwendung der erfindungsgemäßen 20 Zubereitungen in der Hautpflege nun möglich, die durch das Retinoid häufig ausgelöste erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht zu korrigieren.

Die kosmetischen sowie die dermatologischen oder pharmazeutischen 25 Zubereitungen sind in der Regel auf der Basis eines Trägers, der mindestens eine Ölphase enthält. Es sind aber auch Zubereitungen allein auf wässriger Basis möglich. Demgemäß kommen Öle, Cremes, Pasten, Schäume, Zubereitungen in Stiftform oder fettfreie Gele oder bevorzugt Emulsionen in Betracht.

30 Als Emulsionen kommen O/W-Emulsionen, W/O-Emulsionen, Mikroemulsionen oder multiple Emulsionen wie O/W/O-Emulsionen oder W/O/W-Emulsionen mit einem oder mehreren der in dispergierter Form vorliegenden, erfindungsgemäßen Retinoiden in Frage, wobei die Emulsionen beispielsweise durch Phaseninversionstechnologie, gemäß DE-A-197 26 121 erhältlich sind.

Übliche kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze zu den kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen in Betracht kommen können, sind z.B. Co-Emulgatoren, Fette und Wachse, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Duftstoffe, Farbstoffe, Perlglanzmittel, Konservierungsmittel, Pigmente, Elektrolyte (z.B. Magnesiumsulfat) und pH-Regulatoren. Als Co-Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O- und daneben auch 45 O/W-Emulgatoren wie etwa Polyglycerinester, Sorbitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride; als Wachse sind u.a. Bienenwachs, Paraffin-

wachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen zu nennen. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielweise vernetzte Polyacrylsäuren und deren Derivate, Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginat und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner Fettalkohole, Monoglyceride und Fettsäuren, Polycrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielweise Pflanzenextrakte, Eiweißhydrolysate und Vitaminkomplexe zu verstehen. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielweise Hydrocolloide wie Chitosan, mikrokristallines Chitosan oder quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate und ähnliche Verbindungen. Als Konservierungsmittel eignen sich beispielweise Formaldehydösung, p-Hydroxybenzoat oder Sorbinsäure. Als Perlglanzmittel kommen beispielweise Glycoldistearinsäureester wie Ethylenglycoldistearat, aber auch Fettsäuren und Fettsäuremonoglycolester in Betracht. Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, veröffentlicht im Verlag Chemie, Weinheim, 1984, zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentration von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Die Verwendung weiterer Antioxidantien ist in vielen Fällen von Vorteil. So können zusätzlich zu den eingangs genannten erfundungsgemäßen Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeignete oder gebräuchliche Antioxidantien verwendet werden.

35 Vorteilhafterweise werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotin (z.B. β-Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thiorodoxin, Glutathion, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl-, und 40 Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ-Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester,

## 20

Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis 5  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Galienextrakte, Biliburin, Biliverdin, EDTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure, 10 Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophonen, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen 15 Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid):

Die Gesamtmenge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 20 0,075 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,55 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

25 Übliche Ölkomponenten in der Kosmetik sind beispielsweise Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearyl ester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride, mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

30

Herstellverfahren:

Es bestehen zahlreiche Möglichkeiten zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung. So kommen das Heiß/Heiß-Verfahren, das Heiß/Kalt-Verfahren oder das Kalt/Kalt-Verfahren, wie sie zum Beispiel in "Kosmetik - Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel", Hrsg. Wilfried Umbach, Thieme Verlag, 1995, Seite 511 beschrieben sind, zur Verwendung. Mit Hilfe dieser Verfahren lassen sich Öl-in-Wasser (O/W-), Wasser-in-Öl (W/O-), aber auch 35 multiple Emulsionen sowie Cremegele und Gele herstellen. Die Einarbeitung der Wirkstoffe erfolgt dabei bevorzugt nach dem Abkühlen der Formulierung auf unter 40°C, in besonders empfindlichen Fällen bevorzugt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur. Für die 40 dieser Erfindung zugrundeliegenden Untersuchungen wurde eine O/W-Emulsion im Heiß/Heiß-Verfahren hergestellt und die Wirkstoffe 45

## 21

anschließend bei Raumtemperatur in die fertige Formulierung eingearbeitet.

Die verwendete Rezeptur:

	%	Inhaltsstoff	INCI
5			
Phase A	2.00	Cremophor A 6	Ceteareth-6, Stearyl Alcohol
10	2.00	Cremophor A 25	Ceteareth-25
	3.00	Jojobaöl	Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil
	3.00	Cetylstearyl Alcohol	Cetearyl Alcohol
15	10.00	Paraffinöl, dickflüssig	Mineral Oil
	5.00	Vaseline	Petrolatum
	4.00	Miglyol 812	Caprylic/Capric Triglyceride
	0.10	BHT	BHT
20			
Phase B	5.00	1,2-Propylenglykol USP	Propylene Glycol
	0.10	Edeta BD	Disodium EDTA
	20.00	Carbopol 934, 1% in Wasser dem.	Carbomer
25	0.30	Chemag 2000	
	ad 100	Water dem.	Aqua dem.
30			
Phase C	0.80	Natriumhydroxyd, 10% in Wasser dem.	Sodium Hydroxide
35			
Phase D	0.50	Vitamin E-Aacetat	Tocopheryl Acetate
	0.20	Phenoxyethanol	Phenoxyethanol
	q.s.	Parfümöl	

Herstellung:

Die Phasen A und B wurden getrennt auf ca. 80°C erwärmt. Phase B wurde dann in Phase A eingerührt und homogenisiert. Mit Phase C 40 wurde neutralisiert und nachhomogenisiert. Unter Rühren wurde die Creme auf ca. 40°C abgekühlt, Phase D eingerührt und nochmals homogenisiert.

Die wasserlöslichen und öllöslichen Antioxidantien sowie die UV-45 Filter wurden anschließend, nach Abkühlen der Creme auf Raumtemperatur in die fertige Emulsion eingearbeitet. Dabei wurde zunächst D,L-alpha-Tocopherol und der UV-Filter zugegeben, dann die

## 22

Ascorbinsäure bzw. Natriumascorbat und anschließend Retinol (Retinol 15D®, BASF; 15 %ige Lösung von Retinol in einem mittelketigen Triglycerid) unter Rühren eingearbeitet.

5 Anschließend wurde die Creme sowohl in Aluminiumtuben mit Innen-schutzlack als auch in lichtdurchlässigen Glasgefäßen abgefüllt.

Nach dem oben beschriebenen Herstellverfahren wurden Cremes mit unterschiedlichen Mengen an Retinol, (all-rac)- $\alpha$ -Tocopherol und  
10 L-Ascorbinsäure und mindestens einem UV-Filter hergestellt und für Stabilitätsuntersuchungen 12 Wochen bei 40°C gelagert.

Anhand der folgenden Beispielformulierungen wird der Gegenstand der Erfindung näher erläutert.

15

## Beispiel 1

## Hautlotion (O/W-Emulsion)

	Gew.-%
20 Ceteareth-6 und Stearylalkohol	2,50
Ceteareth-25	2,50
Hydriertes Cocoglycerid	1,50
PEG-40 Dodecyl Glykol Copolymer	3,00
25 Dimethicone	3,00
Phenethyl Dimethicone	2,00
Cyclomethicone	1,00
Cetearyloctanoat	5,00
Avocadoöl	1,00
30 Mandelöl	2,00
Weizenkeimöl	0,80
Panthenol USP	1,00
Phytantriol	0,20
Vitamin E-Aacetat	0,30
35 Propylenglykol	5,00
Parfum	q.s.
Konservierungsmittel	q.s.
Natriumascorbat	0,20
Retinol 15D®	0,20
40 Tocopherol	0,10
Diethylamino-hydroxybenzoyl-hexylbenzoat (Uvinul® A Plus)	0,06
Wasser	ad 100

45

## Beispiel 2

## Handcreme (W/O-Emulsion)

	Gew.-%
5 Cetearylalkohol	1,00
Glycerylstearat	1,50
Stearylalkohol	1,50
Cetylpalmitat	2,00
10 Vitamin E-Acetat	0,50
Dimethicone	8,00
Ceteareth-6 and Stearylalkohol	3,00
Octyl Methoxycinnamate	5,00
Propylenglykol	8,00
15 Panthenol	1,00
Nachtkerzenöl	3,00
PEG-7 Hydriertes Castoröl	6,00
Glyceryloleat	1,00
Phenethyl Dimethicone	3,00
20 Bienenwachs	1,50
Johannisbrotkernmehl	0,80
Seidenpuder	0,80
Konservierungsmittel	q.s.
Parfüm	q.s.
25 Borax	0,10
Natriumascorbat	0,30
Tocopherol	0,60
Retinol 15D®	0,66
Benzophenon-2 (Uvinul® D 50)	0,05
30 Wasser	ad 100

## Beispiel 3

## Sonnenschutzlotion (W/O-Emulsion)

	Gew.-%
35 PEG-7 Hydriertes Castoröl	6,00
PEG-40 Hydriertes Castoröl	0,50
Isopropylpalmitat	7,00
40 PEG-45/Dodecyl Glykol Copolymer	2,00
Jojobaöl	3,00
Magnesiumstearat	0,60
Octyl Methoxycinnamate	5,00
C 12-15 Alkyl Benzoat	5,00
45 Titaniumdioxid	4,00
Propylene Glykol	5,00
EDTA	0,20

Konservierungsmittel	q.s.
Retinol 15D®	0,33
Wasser	ad 100
Natriumascorbylphospat	1,00
5 Vitamin E-Acetat	0,50
Natriumascorbat	0,20
Tocopherol	1,00
Parfüm	q.s.

**10 Beispiel 4**

Multiple Emulsion (W/O/W-Emulsion)

	Gew.-%
15 Parafinöl	7,50
Cetearyloctanoat	2,50
Aluminiumstearat	0,25
Magnesiumstearat	0,25
Mikrokristallines Wachs H	0,50
20 Cetearylalkohol	1,00
Lanolinalkohol	1,50
Wollwachsalkoholsalbe	1,50
PEG-7 Hydriertes Castoröl	0,75
PEG-45/Dodecyl Glykol Copolymer	2,00
25 Ceteareth-6 and Stearylalkohol	2,00
Ceteareth-25	2,00
Trilaureth-4 Phosphat	1,00
Hydroxyethylcellulose	0,20
Propylenglykol	7,50
30 Magnesiumsulfat	0,25
Natriumascorbat	0,30
Tocopherol	0,01
Retinol 15D®	0,40
Diethylamino-hydroxybenzoyl-	
35 hexylbenzoat (Uvinul® A Plus)	0,06
Wasser	ad 100

**Beispiel 5****40 Microemulsion**

	Gew.-%
Ceteareth-25	13,00
PEG-7 Glycerylcocoat	20,00
45 Octyldodecanol	5,00
Konservierungsmittel	q.s.
Natriumascorbat	0,10

Tocopherol	0,10
Retinol 15D®	0,66
Benzophenon-3 (Uvinul® M 40)	0,07
Wasser	ad 100

5

## Beispiel 6

## Liposomgel (hydrophiles Gel)

	Gew.-%
PEG-40 Hydriertes Castoröl	1,00
Bisabolol rac.	0,10
Propyleneglykol	8,00
Panthenol	0,50
Wasser, Vitamim E-Acetat,	
Polysorbate 80 and Caprylic/Capric	
Triglyceride und Lecithin	3,00
Konservierungsmittel	q.s.
Parfüm	q.s.
Carbomer	0,50
Natriumascorbat	0,15
Tocopherol	0,15
Triethanolamin	0,70
Retinol 15D®	0,33
Diethylamino-hydroxybenzoyl-	
hexylbenzoat (Uvinul® A Plus)	0,06
Wasser	ad 100

## Beispiel 7

	Gew.-%
Ceteareth-6 and Stearylalkohol	9,00
Dimethicone	5,00
Cetearyloctanoat	8,00
Makadamianussöl	5,00
Propyleneglykol	5,00
Retinol 15D®	0,66
Wasser	ad 100
Sicovit Weiss E 171	8,00
Sicomet Braun 70 13E 3717	2,00
Natriumascorbat	0,20
Tocopherol	0,50
Parfüm	q.s.
Benzophenone-3 (Uvinul® M 40)	5,00

## Beispiel 8

## Fluid Make-up (Dekorative Kosmetik)

	Gew.-%
5 Ceteareth-6 and Stearylalkohol	7,00
Ceteareth-25	5,00
Dimethicone	5,00
CetearylOctanoat	8,00
10 Makadamianussöl	5,00
Propylenglykol	5,00
Retinol 15D®	0,33
Wasser	ad 100
Sicovit Weiss E 171	8,00
15 Sicomet Braun 70 13E 3717	1,00
Natriumascorbat	0,10
Tocopherol	0,01
Parfüm	q.s.
Benzophenone-3 (Uvinul® M 40)	5,00

20

## Beispiel 9

## Sonnenschutzlotz (O/W-Emulsion)

	Gew.-%
25 Ceteareth-6 und Stearylalkohol	2,30
Ceteareth-25	1,00
Cetylstearylalkohol	4,80
CetylstearylOctanoat	10,0
30 Glycerylmonostearat	3,00
Vaseline	3,00
Panthenol USP	1,00
Dinatrium EDTA	0,20
Imidazolidinyl Harnstoff	0,30
35 Propylenglykol	5,00
Natriumascorbyl-2-monophosphat	0,20
Vitamin E-Aacetat	1,00
Bisabolol	0,10
Retinol	0,05
40 Tocopherol	0,20
Natriumascorbat	0,20
Diethylamino-hydroxybenzoyl-hexylbenzoat (Uvinul® A Plus)	2,00
p-Methoxyimtsäureethylhexylester	
45 (Uvinul® MC 80)	3,00
Wasser	ad 100

## Patentansprüche

1. Zubereitungen, enthaltend

5

a. mindestens ein Retinoid,

b. mindestens ein wasserlösliches Antioxidans,

10

c. mindestens ein öllösliches Antioxidans und

d. 0,01 bis 10 Gew.-% mindestens eines UV-Filter,

dadurch gekennzeichnet, dass in den Zubereitungen pro Ge-  
15 wichtsteil Retinoid mindestens 1 Gewichtsteil eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 0,1 bis 100 Ge-  
wichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien vorliegen, wobei der Gehalt an einem oder mehreren wasserlös-  
lichen Antioxidantien im Bereich von 0,05 bis 0,8 Gew.-%  
20 liegt, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitungen.

2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen handelt.

25

3. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend pro Gewichtsteil Retinoid 1 bis 6 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 1 bis 10 Ge-  
wichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.

30

4. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend pro Gewichtsteil Retinoid 3 bis 5 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 3 bis 5 Gewichts-  
teile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.

35

5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend als wasserlösliches Antioxidans L-Ascorbinsäure oder Salze der L-Ascorbinsäure.

40 6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als öllösliches Antioxidans  $\alpha$ -Tocopherol.

7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass es sich bei dem Retinoid um all-trans-Re-  
45 tinol handelt.

28

8. Zubereitungen nach Anspruch 7, enthaltend 0,015 bis 0,2 Gew.-% all-trans-Retinol.
9. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den UV-Filtern um UV-A-, UV-B- und/oder um Breitbandfilter handelt.
10. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form einer O/W-, W/O- oder multiplen Emulsion.
11. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen ohne Zusatz von Schutzgas aufbewahrt werden.
- 15 12. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Hautpflegezubereitungen handelt.

20

25

30

35

40

45